Połączenie leków na śmiertelne nowotwory mózgu u dzieci

23 listopada 2019

Naukowcy odkryli obiecującą kombinacje lekarstw, które mogą pomagać dzieciom cierpiących na śmiertelne rozlane glejaki linii pośrodkowej (DMGs). Wśród tych niezwykle złośliwych nowotworów znajdują się rozlany glejak pnia mózgu (DIPG), glejak wzgórza czy glejak rdzenia kręgowego. Uczeni z Narodowych Instytutów Zdrowia (NIH), Uniwersytetu Stanforda i Diana-Farber Cancer Institute odkryli połączenie leków, które zabijają komórki nowotworowe i przeciwdziałają mutacji genetycznej, która leży u podłoża tych chorób.

Badania przeprowadzone na komórkach ludzkich oraz modelach zwierzęcych wykazały, że połączenie panobinostatu i marizomibu skuteczniej zabija komórki nowotworowe niż każdy z tych leków z osobna. Jednocześnie odkryto nieznaną dotychczas słabość komórek nowotworowych, którą może uda się wykorzystać w przyszłości do ich zaatakowania.

DMGs to bardzo agresywne trudne w leczeniu nowotwory. Są główną przyczyną śmierci dzieci cierpiących na nowotwory mózgu w USA. Każdego roku w Stanach Zjednoczonych diagnozuje się kilkaset przypadków DMGs u dzieci w wieku 4–12 lat. Większość z pacjentów umiera w ciągu roku od postawienia diagnozy.

DMGs są spowodowane specyficzną mutacją w genach histonów. O jej odkryciu informowaliśmy przed rokiem. Histony to białka wchodzące w skład jądra komórkowego. Nici DNA owijają się wokół histonów tworząc chromatynę. O tym, w jaki sposób DNA zawija się i rozwija wokół histonów, decydują enzymy, w tym deacetylazy histonowe.

Podczas wcześniejszych badań neuroonkolog doktor Michell Monje

ze Stanforda wykazała, że panobinostat, który blokuje kluczowe enzymy deacetylazy histonowej, może u pacjentów z DIPG przywrócić niemal normalne działanie histonów. Na razie panobinostat znajduje się na wczesnym etapie badań klinicznych w zastosowaniach DIPG, jednak już wiadomo,że użyteczność tego leku może być ograniczona, gdyż komórki nowotworowe są w stanie nauczyć się go unikać. Dlatego też Monje i jej zespół postanowili poszukać innych leków lub ich kombinacji, które zwalczałyby nowotwór.

„Niewiele nowotworów może być leczonych jednym lekiem, mówi doktor Monje, która specjalizuje się w leczeniu DMGs. Od dawna wiemy, że potrzebujemy więcej niż jednego leku na DIPG. Problemem jest znalezienie tych odpowiednich w sytuacji, gdy mamy do dyspozycji tysiące potencjalnych kandydatów.”

Monje poprosiła o pomoc Katherine Warren z National Cancer Institute oraz naukowców z NIH, Dana-Farber Cancer Institute oraz Boston Childern’s Hospital. Uczeni zaczęli testować różne leki, by odnaleźć te, która mogą zwalczać komórki DIPG. Testowali tysiące leków i ich połączeń, określali ich dawki efektywne i sprawdzali sposób działania. Musieli przy tym znaleźć te leki, które są w stanie przeniknąć przez barierę krew-mózg.

Zidentyfikowano wiele potencjalnie skutecznych substancji, ale uczeni skoncentrowali się na inhibitorach deacetylazy histonowej (jak panobinostat) oraz inhibitorach proteasomów (jak marizomib). Te drugie leki blokują proces recyklingu protein.

Okazało się, że połączenie panobinostatu z marizomibem jest wysoce toksyczne dla wielu typów komórek DIPG. Kombinację tę zbadano na głównych genetycznych podtypach DIPG oraz przetestowano na myszach, których wszczepiono komórki nowotworowe. U myszy doszło do zmniejszenia guzów i wydłużenia życia. Podobne działanie zaobserwowano nie tylko w przypadku DIPG, dla na laboratoryjnych hodowlach komórek glejaka wzgórza

i glejaka rdzenia kręgowego.

Naukowcom udało się też opisać mechanizm działania leków. Komórki DIPG reagowały na połączenie obu leków wyłączając w swoich mitochondriach proces biorący udział w powstawaniu ATP, związku zapewniającego komórkom energię. „Połączenie panobinostatu i marizomibu ujawniło istnienie nieznanej dotychczas metabolicznej słabości w komórkach DIPG. Nie spodziewaliśmy się znaleźć czegoś takiego. To obiecujący obszar badań nad przyszłymi lekami” – mówi doktor Grant Lin.

Naukowcy planują teraz rozpoczęcie testów klinicznych połączonych leków oraz samego marizomibu.

Autorstwo: Mariusz Błoński
Na podstawie: Ncats.nih.gov
Źródło: KopalniaWiedzy.pl